

D10

U 016325-6

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 34 14491 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 34 14 491.9  
㉔ Anmeldetag: 17. 4. 84  
㉕ Offenlegungstag: 24. 10. 85

㉕ Int. Cl. 4:  
**A 61 K 37/18**  
A 61 K 31/195  
A 61 M 5/14  
A 61 M 1/14

DE 34 14491 A 1

㉗ Anmelder:  
Dietl, Hans, Dr., 8202 Bad Aibling, DE

㉘ Erfinder:  
Antrag auf Teilnichtnennung  
Dietl, Hans, Dr., 8202 Bad Aibling, DE

㉙ **L-Aminosäurengemische für die parenterale und orale Anwendung bei Nierenerkrankungen**

Die Erfindung betrifft L-Aminosäurengemische für die parenterale und orale Anwendung bei Nierenerkrankungen. Diese L-Aminosäurengemische können verwendet werden zur Behandlung und Ernährung bei Niereninsuffizienz einschließlich der künstlichen Blutwäsche.

DE 34 14491 A 1

EXPRESS MAIL LABEL  
NO.: EV 815 584 693 US

BUNDESDRUCKEREI 09. 85 508 043/434

5/80

17.04.84

3414491

DR. HANS DIETL  
Eichendorffstr. 33  
8202 BAD AIBLING

---

L-Aminosäurengemische für die parenterale oder orale Anwendung  
bei Nierenerkrankungen

---

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. L-Aminosäurengemische für parenterale oder orale Anwendung,  
bestehend aus

	4,6 - 5,5	Gwt. L-Isoleucin
	9,6 - 11,0	" L-Leucin
5	6,2 - 7,8	" L-Lysin
	2,5 - 3,1	" L-Methionin
	3,3 - 4,3	" L-Phenylalanin
	4,3 - 5,3	" L-Threonin
	1,7 - 2,1	" L-Tryptophan
10	5,6 - 6,8	" L-Valin
	4,5 - 5,4	" L-Arginin
	3,8 - 9,8	" L-Histidin
	2,8 - 3,6	" Aminoessigsäure
	4,0 - 5,0	" L-Serin
15	5,7 - 6,9	" L-Alanin
	3,8 - 4,8	" L-Prolin

2. L-Aminosäurengemisch gemäß Anspruch 1 , g e k e n n z e i c h n e t  
durch einen Gehalt an

	5,1	Gwt. L-Isoleucin
	10,3	" L-Leucin
20	7,0	" L-Lysin
	2,8	" L-Methionin

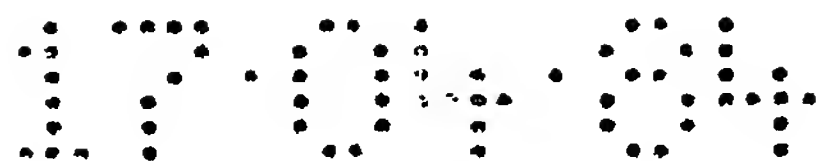
	3,8	Gwt.	L-Phenylalanin
	4,8	"	L-Threonin
	1,9	"	L-Tryptophan
	6,2	"	L-Valin
5	4,9	"	L-Arginin
	4,3	"	L-Histidin
	3,2	"	Aminoessigsäure
	4,5	"	L-Serin
	6,3	"	L-Alanin
10	4,3	"	L-Prolin

3. L-Aminosäurengemische gemäß Ansprüchen 1 oder 2,  
g e k e n n z e i c h n e t , durch einen zusätzlichen Gehalt an  
L-Cystein, und/oder L-Cystin und/oder Acetyl-L-Cystein.

15 4. L-Aminosäurengemische gemäß Ansprüchen 1, 2 oder 3 ,  
g e k e n n z e i c h n e t , durch einen zusätzlichen Gehalt an  
L-Glutaminsäure und/oder L-Asparaginsäure

5. L-Aminosäurengemische gemäß den Ansprüchen 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das L-Methionin ganz oder teilweise durch die äquimolare Menge von L-Cystein, L-Cystin und/oder Acetyl-L-Cystein ersetzt ist.

25 6. Verwendung der Aminosäurengemische nach den Ansprüchen 1 ,  
2 , 3 , 4 oder 5 zur Therapie und Ernährung bei Niereninsuffizienz  
einschließlich der künstlichen Blutwäsche.



### B e s c h r e i b u n g

Es ist bekannt zur Behandlung und Ernährung bei Nierenerkrankungen  
z.B. bei akutem Nierenversagen ( Niereninsuffizienz ) , bei chronischem  
Nierenversagen ohne oder mit zusätzlicher Dialysebehandlung Aminosäu-  
rengemische in parenteraler Form als Infusionslösung oder als oral anzu-  
wendendes Gemisch zu verabreichen.

Bei Verwendung derartiger Gemische kommt es z.B. bei akuter und chro-  
nischer Niereninsuffizienz zu einer höheren Überlebensrate, zu einer Sen-  
kung des toxischen Serum-Harnstoffs, zu einer positiveren Stickstoffbilanz  
und Verbesserungen im Eiweißstoffwechsel der Patienten. Auch der Beginn  
einer Dialysebehandlung kann dadurch hinausgeschoben werden.

Bei Patienten, die regelmäßig mit einer künstlichen Niere ( = Dialyse )  
behandelt werden, ist durch Anwendung solcher Aminosäurengemische  
ebenfalls eine Besserung der Krankheit zu erreichen.

Die bislang zu diesen Zwecken verwendeten L-Aminosäurengemische sind  
nach dem von Rose (Fed. Proc. 8, 546 (1949) beschriebenen Amino-  
säurenmuster zusammengesetzt und bestehen im wesentlichen ausschließ-  
lich aus den acht essentiellen Aminosäuren L-Isoleucin , L-Leucin ,  
L-Lysin , L-Methionin , L-Phenylalanin , L-Threonin , L-Tryptophan und  
L-Valin. Außerdem enthalten diese Gemische gelegentlich auch L-Histidin  
und/oder L-Tyrosin.

Eine solche Mischung zur parenteralen und/oder oralen Anwendung hat  
beispielweise die folgende Zusammensetzung :

	7,0	Gwt.	L-Isoleucin
25	11,0	"	L-Leucin
	8,0	"	L-Lysin
	11,0	"	L-Methionin
	11,0	"	L-Phenylalanin
	5,0	"	L-Threonin
30	2,5	"	L-Tryptophan
	8,0	"	L-Valin

Andere zur Behandlung und Ernährung bei Nierenerkrankungen verwendete L-Aminosäuren-Gemische haben eine etwas andere Zusammensetzung ( vgl. DOS 2 530 246 ) , nämlich

	7,5	Gwt.	L-Isoleucin
5	11,4	"	L-Leucin
	9,6	"	L-Lysin
	6,6	"	L-Methionin
	7,7	"	L-Phenylalanin
	6,8	"	L-Threonin
10	2,9	"	L-Tryptophan
	9,5	"	L-Valin

Überraschenderweise wurde erfindungsgemäß festgestellt, daß es L-Aminosäurengemische gibt, welche den oben beschriebenen Gemischen in der günstigen Wirkung bei Nierenkranken therapeutisch entscheidend überlegen sind.

20 Diese Gemische enthalten neben den oben genannten acht essentiellen Aminosäuren L-Isoleucin , L-Leucin , L-Lysin , L-Methionin , L-Phenylalanin , L-Threonin , L-Tryptophan und L-Valin zusätzlich die sogenannten nicht - essentiellen Aminosäuren L-Arginin , L-Histidin , Glycin (= Aminoessigsäure) , L-Serin , L-Alanin und L-Prolin. Zusätzlich können noch enthalten sein L-Glutaminsäure , L-Asparinsäure , Ornithin , L-Tyrosin (oder Acetyl - L-Tyrosin) , Cystein und Cystin.

Die erfindungsgemäße L-Aminosäurenmischung zur parenteralen und oralen Anwendung zur Behandlung und/oder Ernährung bei Niereninsuffizienz ist gekennzeichnet durch einen Gehalt von

	4,6 - 5,5	Gwt.	L-Isoleucin
	9,6 - 11,0	"	L-Leucin
	6,2 - 7,8	"	L-Lysin
	2,5 - 3,1	"	L-Methionin
30	3,3 - 4,3	"	L-Phenylalanin
	4,3 - 5,3	"	L-Threonin
	1,7 - 2,1	"	L-Tryptophan
	5,6 - 6,8	"	L-Valin
35	4,5 - 5,4	"	L-Arginin

	3,8 - 4,8	Gwt.	L-Histidin
	2,8 - 3,6	"	Aminoessigsäure
	4,0 - 5,0	"	L-Serin
	5,7 - 6,9	"	L-Alanin
5	3,8 - 4,8	"	L-Prolin

Statt L-Lysin kann aus galenischen Gründen auch L-Lysinacetat (die Gewichtsteile entsprechend auf L-Lysin umgerechnet) verwendet werden.

10 Bevorzugt wird ein Aminosäurengemisch, das durch einen Gehalt an

	5,1	Gwt.	L-Isoleucin
	10,3	"	L-Leucin
	7,0	"	L-Lysin ( entsprechend 10,0 g Lysinacetat )
	2,8	"	L-Methionin
15	3,8	"	L-Phenylalanin
	4,8	"	L-Threonin
	1,9	"	L-Tryptophan
	6,2	"	L-Valin
	4,9	"	L-Arginin
20	4,3	"	L-Histidin
	3,2	"	Aminoessigsäure
	4,5	"	L-Serin
	6,3	"	L-Alanin
	4,3	"	L-Prolin

25 gekennzeichnet ist.

Die Gemische können zusätzlich noch L-Glutaminsäure , L-Asparaginsäure , Ornithin , L-Tyrosin ( und/oder Acetyl-N-Tyrosin ) und Cystein sowie Cysteinderivate ( z.B. Acetyl-Cystein ) enthalten.

30 Für die Beurteilung von Aminosäurengemischen zur Therapie und/oder Ernährung bei Niereninsuffizienz sind das Verhalten des Serum-Harnstoffs und der Stickstoffbilanz während der Verabreichung solcher Gemische entscheidend. Je niedriger der Serum-Harnstoff und das Verhältnis Harnstoff zu Kreatinin und je positiver die Stickstoffbilanz ausfällt,  
35 desto günstiger ist die Wirkung dieser Gemische.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Gemische wurde mit bisher verwendeten Lösungen verglichen. Dabei zeigte sich, daß das erfindungsgemäße Aminosäurengemisch weit bessere therapeutische Ergebnisse ergab als die bisher verwendeten Gemische. Vor allem  
5 der Verlauf des Serum-Harnstoffs, des Verhältnisses Serum-Harnstoff zu Kreatinin und die Stickstoffbilanz sind unter dem erfindungsgemäßen L-Aminosäurengemisch überraschenderweise weit- aus günstiger. Einzelheiten sind in den Beispielen beschrieben.

10 Die L-Aminosäurengemische der Erfindung können sowohl zur Herstellung von Infusionslösungen für die parenterale Anwendung , als auch zur Herstellung von Pulvern , Tabletten , Kapseln etc. für die orale Anwendung weiter verarbeitet werden. Diese Weiter-  
15 verarbeitung erfolgt in an sich bekannter Weise unter Anwendung an sich bekannter Hilfsstoffe , Tablettierungshilfsmittel etc.

Bei der Herstellung von Infusionslösungen werden die L-Amino- säuren in bekannter Weise in Wasser gelöst. Konzentrationen von ca. 50 - 100 g L-Aminosäurengemisch pro Liter Infusionslösung  
20 haben sich dabei als zweckmäßig erwiesen. Diese Konzentrationen können jedoch sowohl unterschritten wie überschritten werden.

Die L-Aminosäurengemische der Erfindung enthaltenden Infusions- lösungen können noch andere Substanzen, z.B. Zucker , Elektro- lyte etc. enthalten.

25 Auch zur Herstellung von Pulvern und Tabletten können zusätz- lich Kohlenhydrate verwendet werden.

Aus galenischen Gründen wird das L-Lysin zweckmäßig als L-Lysin- acetat eingesetzt. Da die L-Aminosäuren L-Cystein oder L-Cystin im Organismus die L-Aminosäure L-Methionin vertreten können,  
30 kann man L-Methionin ganz oder teilweise durch L-Cystein bzw. L-Cystin ( bzw. deren Derivate wie z.B. Acetyl-Cystein ) ersetzen.

Zu beachten ist jedoch bei einem solchen Austausch, daß hierbei der Austausch auf Basis Mole, nicht Gewichtsteile erfolgt.

### Beispiel

Es wurde eine Infusionslösung mit folgender Zusammensetzung hergestellt :

5	L-Isoleucin	5,1 g/l
	L-Leucin	10,3 "
	L-Lysin	7,0 "
	(eingesetzt als L-Lysinacetat)	
10	L-Methionin	2,8 "
	L-Phenylalanin	3,8 "
	L-Threonin	4,8 "
	L-Tryptophan	1,9 "
	L-Arginin	4,9 "
15	L-Histidin	4,3 "
	Aminosäure	3,2 "
	L-Serin	4,5 "
	L-Alanin	6,3 "
	L-Prolin	4,3 "
20	Acetyl-L-Cystein	0,5 "

Diese erfindungsgemäße Lösung wurde in einer Menge von 1 l/Tag über 15 Tage an 10 nierenkranke Patienten verabreicht und täglich der Serum-Harnstoff, das Verhältnis Serum-Harnstoff zu Kreatinin sowie die Stickstoffbilanz bestimmt.

In der gleichen Weise bekamen 10 andere nierenkranke Patienten über 15 Tage eine bekannte handelsübliche Aminosäurenlösung folgender Zusammensetzung verabreicht:

	L-Isoleucin	7,5 g/l
	L-Leucin	11,4 "
	L-Lysin	9,6 "
	L-Methionin	6,6 "
30	L-Phenylalanin	7,8 "
	L-Threonin	6,8 "



17.04.04

3414491

- 8 -

L-Tryptophan	2,9 g/l
L-Valin	9,5 "
L-Histidin	4,9 "

5 In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der erfindungsge-  
mäßigen Lösung ( = Lösung I ) und der bereits bekannten handels-  
üblichen Lösung ( = Lösung II ) gegenübergestellt.

3414491

3414491

Tag	Serum-Harnstoff in mg/dl		Serum-Harnstoff Kreatinin		Stickstoffbilanz (in Gramm)	
	Lsg. I	Lsg. II	Lsg. I	Lsg. II	Lsg. I	Lsg. II
1	139 ± 24	138 ± 20	12,8 ± 5,9	14,2 ± 4,8	- 4,0	- 4,4
2	147 ± 28	147 ± 19	13,7 ± 6,4	14,6 ± 4,0	- 4,2	- 4,0
3	135 ± 26	138 ± 18	11,5 ± 5,8	13,5 ± 4,2	- 3,4	- 2,7
4	120 ± 20	129 ± 17	10,6 ± 5,5	12,4 ± 3,6	- 2,3	- 1,3
5	118 ± 19	137 ± 18	10,8 ± 4,6	12,7 ± 4,1	- 1,4	- 1,2
6	114 ± 20	131 ± 16	10,6 ± 4,6	12,8 ± 3,5	+ 0,2	- 0,8
7	104 ± 27	107 ± 14	9,1 ± 5,8	10,3 ± 3,4	+ 0,8	- 1,0
8	87 ± 26	89 ± 15	7,7 ± 4,9	9,2 ± 3,4	+ 1,5	- 0,3
9	64 ± 28	84 ± 13	6,2 ± 5,2	9,0 ± 3,8	+ 1,9	+ 0,4
10	52 ± 22	78 ± 13	4,9 ± 3,5	8,2 ± 3,8	+ 2,3	+ 0,9
11	50 ± 24	70 ± 14	5,1 ± 4,0	7,9 ± 2,5	+ 3,1	+ 1,4
12	52 ± 24	78 ± 18	5,1 ± 4,1	6,9 ± 2,5	+ 3,4	+ 1,8
13	47 ± 26	84 ± 19	4,7 ± 4,3	7,6 ± 2,9	+ 3,3	+ 2,2
14	49 ± 21	79 ± 19	5,0 ± 3,6	7,6 ± 2,9	+ 3,0	+ 2,1
15	42 ± 18	78 ± 16	4,1 ± 3,2	8,2 ± 3,4	+ 2,9	+ 1,8